

Trastornos del metabolismo mineral postrasplante renal

P. U. Massari

Servicio de Nefrología y Programa de Trasplantes Renales.
Hospital Privado. Centro Médico de Córdoba.
Córdoba, Argentina

La trasplatación renal, seguida por una apropiada y prolongada función del injerto, ofrece la posibilidad de corregir las anomalías metabólicas propias del síndrome urémico y del tratamiento hemodialítico. Los trastornos del metabolismo mineral y la osteodistrofia renal pueden ser corregidas de esta forma. No obstante, ha resultado evidente que luego del trasplante renal se pueden observar anomalías del metabolismo fosfocálcico y de la calidad del hueso que pueden ser consecuencia y prolongación de las que el paciente presentó en la etapa pretrasplante y otras que pueden ser inherentes al postrasplante y a la terapéutica inmunosupresora. Los mejores resultados en cuanto a sobrevida funcional de los injertos observados en los últimos años han permitido estudiar mejor estos problemas en pacientes clínicamente estables y sin el impacto de las grandes complicaciones postrasplante asociadas a pobre función de injerto y a períodos prolongados de internación postoperatoria.

La tabla I muestra un listado de las anomalías del metabolismo mineral que pueden observarse luego del trasplante renal agrupadas en categorías clínicas y su presunta fisiopatogenia.

Existen trastornos que son seguramente consecuencia de persistencia del hiperparatiroidismo (HPT) secundario de la etapa pretrasplante. Esta persistencia del HPT tiene dos motivos principales: por un lado es evidente que muchos pacientes trasplantados, especialmente luego de injerto cadavérico, presentan un grado de función renal que, si bien es suficiente para permitirles una situación clínica satisfactoria, no es apropiada para revertir totalmente las anomalías originadas por déficit de 1,25 dihidroxicolecalciferol y estimulación persistente de la secreción de PTH^{1,2}. Por otro lado, la hiperplasia de las células paratiroides ocurrida en la etapa pretrasplante no revierte en forma inmediata aun con función renal normalizada y mantiene una hipersecreción de PTH aun con calcemias

normales o elevadas². Dentro de las anomalías motivadas por persistencia del HPT podemos encontrar la hipercalcemia²⁻⁵. Se han descrito pacientes con hipercalcemia severa, sintomática, y que ha requerido tratamiento quirúrgico del HPT para evitar los profundos desajustes metabólicos asociados a la misma, incluida la progresiva reabsorción ósea. Este tipo de hipercalcemia se ha descrito en etapas precoces del postrasplante, con cifras superiores a los 13 ó 14 mg/dl de calcio sérico, y, en general, ha sido observada en pacientes con severo HPT pretrasplante. Esta anomalía es de rara observación actualmente, debido a un mejor y más racional control del HPT en diálisis. Sigue siendo, no obstante, de frecuente observación una hipercalcemia leve o moderada, observable en períodos alejados, hasta los dos o tres años del postrasplante, en cifras que no superan los 12 mg/dl, cuya historia natural muestra benignidad y desaparición espontánea, no necesitando, en consecuencia, maniobra terapéutica alguna²⁻⁵. En ambos casos, las cifras de PTH muestran valores elevados, estando marcadamente altas en la variedad de hipercalcemia severa precoz postrasplante. La frecuencia de la hipercalcemia leve tardía es del 5 al 25 %, según las distintas series comunicadas².

Otro trastorno debido a la persistencia del HPT es la hipofosfatemia, asociada a la hiperfosfatemia mediada por

Tabla I. Trastornos del metabolismo mineral en trasplantados renales

- | | |
|------|---|
| I. | Persistencia de hiperparatiroidismo: |
| 1. | Hipofosfatemia. |
| 2. | Hipercalcemia precoz severa. |
| 3. | Hipercalcemia tardía leve. |
| 4. | Enfermedad ósea por HPT. |
| II. | Trastornos de la función tubular: |
| 1. | Hiper calciuria aislada. |
| 2. | Hiperfosfatemia aislada c/hipofosfatemia. |
| 3. | Acidosis renal tubular. |
| III. | Persistencia enfermedad ósea aluminica. |
| IV. | Necrosis avascular del hueso. |
| V. | Osteopenia por esteroides (y otros inmunosupresores). |

Correspondencia: P. U. Massari
Servicio de Nefrología y Programa de Trasplantes Renales.
Hospital Privado. Centro Médico de Córdoba.
Córdoba, Argentina

PTH, y que también es de rara observación en la actualidad⁶. Su presencia implica la posibilidad de severas complicaciones clínicas y debería ser tratada con reemplazo apropiado de sales de fosfato cuando la fosfatemia sea menor de 2 mg/dl y persista en esos niveles por más de una semana⁶⁻⁸. La severidad de la hipercalcemia como de la hipofosfatemia postrasplante parecen mostrar correlación con el grado y tamaño de la hiperplasia pretrasplante de las glándulas paratiroides, y la presencia de ambas anomalías es un indicador de progresiva reabsorción ósea e imposibilidad de regresión de la osteítis fibrosa pretrasplante⁶.

Los pacientes pueden llegar al trasplante luego de períodos prolongados de exposición al aluminio, presentando enfermedad ósea aluminica. Si bien tenemos evidencias de que un injerto con buena función constituye el método más eficaz para la eliminación de la sobrecarga aluminica de estos pacientes, algunos necesitan períodos muy prolongados de postrasplante para revertir este problema, especialmente cuando los depósitos de aluminio han sido muy importantes, cuando la exposición de aluminio persiste por aporte oral o endovenoso y cuando la función del injerto no es de las mejores. Aún no tenemos información suficiente sobre la dinámica y los factores que controlan la eliminación urinaria de aluminio en el postrasplante ni sobre la evolución de la enfermedad ósea aluminica en estas circunstancias.

Algunas anomalías del metabolismo mineral pueden aparecer de novo en el paciente trasplantado y parecen originarse en algunos aspectos de la función tubular del injerto y/o en el efecto sobre el mismo o sobre el hueso de las drogas empleadas para tratamiento del trasplantado.

Se han observado alteraciones tubulares, como acidosis renal tubular⁹, hipercalcemia¹⁰ e hiperfosforemia, que indudablemente pueden impedir una correcta remineralización ósea. De hecho, existen evidencias de hipofosfatemia y fosfatemia no explicables por HPT y que evidencian un defecto en la reabsorción tubular de fosfato, en cuya génesis pueden invocarse fenómenos isquémicos y/o drogas (esteroides, diuréticos, etc.), lo mismo que los mecanismos de adaptación que ocurren en la función renal durante las etapas precoces del organismo convertido en uninefrico⁶⁻⁸. Es posible que estos mismos mecanismos fisiopatogénicos expliquen algunos casos de hipercalcemia tubular postrasplante.

Una enfermedad ósea que ha sido de frecuente observación (4 a 20 %) en trasplantados renales es la necrosis avascular del hueso¹¹, especialmente en su localización en cabeza femoral, y en la que múltiples estudios no han podido demostrar correlación de su ocurrencia con ninguno de los mecanismos fisiopatológicos sospechados, tales como severidad del HPT, depleción de fosfato, períodos de inmovilidad, dosis total o actual de esteroides, etc¹². Es interesante que esta complicación muestra una marcada disminución en su incidencia desde la introducción de la ciclosporina como agente inmunosupre-

sor de mantenimiento^{13,14}, y se ha especulado con la posibilidad de que esto tenga que ver, de alguna forma, con la disminución en la producción de citoquinas inducidas por esta droga y a las que el hueso es muy sensible^{15,16}. De todos modos, el mecanismo íntimo de esta necrosis avascular y de su especial localización es poco conocido¹².

Observaciones de la década del 70 mostraron que muchos pacientes trasplantados renales muestran densitométricamente y por biopsia un hueso de mala calidad^{17,18}. Eventualmente, esos hallazgos fueron atribuidos a persistencia del HPT y al efecto esteroideo. Estas observaciones se han repetido recientemente en la era de la ciclosporina con bajas dosis de esteroides y en pacientes trasplantados con un correcto control de su HPT o sin evidencias de HPT, y muestran que en períodos alejados del trasplante algunos pacientes tienen desmineralización ósea, siendo la misma de severidad progresiva¹⁹. También hay observaciones recientes que muestran, como uno de los principales determinantes de la masa ósea postrasplante, al grado de HPT pretrasplante. Estos últimos estudios han sido realizados en pacientes con niveles de PTH pretrasplante muy elevados²⁰.

Nosotros hemos estudiado recientemente un grupo de 30 pacientes en períodos alejados del trasplante, buscando correlacionar su masa ósea, determinada por densitometría radiológica de doble haz en columna lumbar, comparándola con la de controles normales, considerando edad y sexo de los pacientes, con otros indicadores bioquímicos del metabolismo mineral. El grupo estudiado estuvo constituido por 12 mujeres y 18 varones, con una edad promedio de 38,9 ± 10 años, con extremos en 16 y 60 años, que habían estado en hemodiálisis un promedio de 31,8 meses (± 20,8, rango 3 a 111) y que llevaban 32,5 meses promedio de trasplante, con extremos en 3 y 120 meses. Veintitrés de ellos tenían inmunosupresión de mantenimiento en base a prednisona y ciclosporina, 3 con la combinación de prednisona y azatioprina y 4 bajo triple terapia. El perfil bioquímico funcional y metabólico mineral del grupo en estudio puede apreciarse en

Tabla II. Perfil funcional renal y fosfocálcico del grupo estudiado

	n: 30	F: 12	M: 18	\bar{X}	1sd
Creatinina, mg/dl.....				1,71	0,59
CCr, ml/min.....				54,90	32,19
Calcemia, mg/dl.....				9,61	0,68
Albúmina, g/l.....				3,87	0,26
Calcio corr., mg/dl.....				10,49	0,65
Fosfatemia, mg/dl.....				4,22	0,61
RTF, %.....				82,6	7,78
Calcúria, mg/dl.....				103,09	60,70
Calcio ur/100 CCr.....				3,48	2,23
Ca/Cr uri/ayuno.....				0,09	0,07
PTH (IRMA), pg/ml.....				78,73	46,05

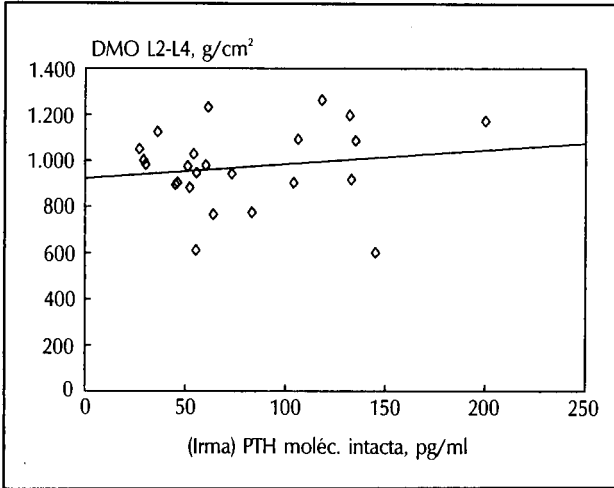


Fig. 1.—Densidad mineral ósea en trasplantados en función del nivel de PTH.

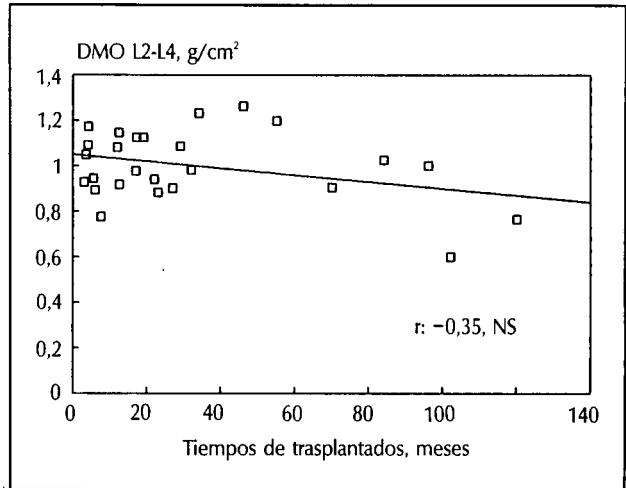


Fig. 2.—Densidad mineral ósea en función del tiempo de trasplantados.

la tabla II. Las determinaciones de calcio se hicieron por espectrofotometría de absorción atómica y fueron corregidas para el nivel actual de albúmina sérica; las determinaciones de PTH se hicieron por ensayo inmunorradiométrico para molécula intacta (Nicholls).

No hemos encontrado correlación entre la densidad mineral ósea (DMO) y calcemia, fosfatemia, albuminemia, reabsorción tubular de fosfato, calciuria en 24 horas, calcio/creatinina urinaria en ayunas ni con los niveles de PTH al momento del estudio. Tampoco observamos correlación entre niveles de PTH, que en ningún caso superaron los 200 pg/ml, con el tiempo de trasplantado (figs. 1 y 2) con el tiempo transcurrido en hemodiálisis. La misma falta de correlación se observó entre DMO y la dosis actual y/o total acumulada de esteroides, y sólo encontramos correlación positiva significativa entre la DMO y la edad en la que fueron trasplantados estos pacientes (fig. 3). Separando los pacientes en dos grupos según tuviesen más o menos del 90 % de la masa ósea esperada para su edad y sexo, fue nuevamente la edad al trasplante el único indicador discriminatorio (tabla III).

Los múltiples factores que determinan la masa ósea postrasplante pueden seguramente estar actuando en conjunto y «contaminan» la evaluación de ellos por separado en estos pacientes, pero de esta experiencia parece surgir claramente un factor importante: la edad a la que fueron trasplantados. Esto sugiere que eventos muy precoces, tales como la edad a la que el paciente comenzó la evolución de su insuficiencia renal, podrían ser los factores determinantes de la calidad de su hueso una vez trasplantado.

Esta serie muestra también que, probablemente, no todos los pacientes trasplantados muestran declinación progresiva en su contenido mineral óseo y muchos de ellos muestran una DMO normal.

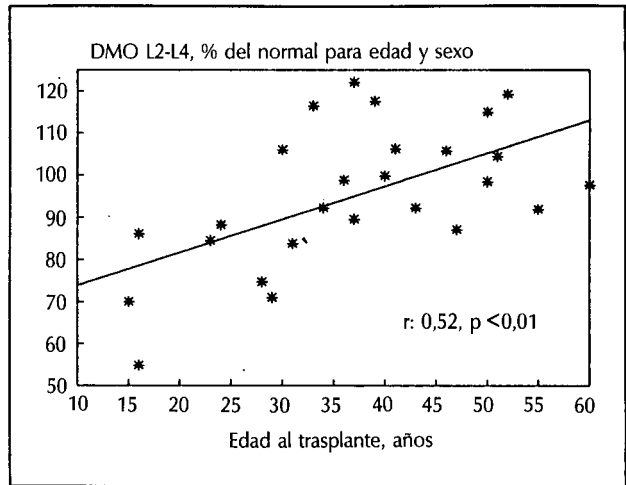


Fig. 3. Densidad mineral ósea en función de la edad al momento del trasplante.

Tabla III. Densidad mineral ósea en trasplantados. Evaluación de factores asociados con mayor o menor masa ósea

	DMO L2-L4 % del valor normal para sexo y edad	
	< 90	> 90
N:	10	17
SCr mg/dl.....	1,64 ± 0,47	1,58 ± 0,64
PTH pg/ml.....	71,7 ± 51	82,5 ± 51
Tiempo trasp., meses.....	44,9 ± 40	32,8 ± 28
Edad al trasp., años.....	31,0 ± 9*	44,7 ± 8

* p < 0,001.

Bibliografía

1. Chesney RW, Philip GR, Mazess RB: «Persistence of diminished bone mineral content following renal transplantation in childhood». *Pediatrics* 73:459-466, 1984.
2. Parfitt AM: «Hypercalcemia hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management and implications for cell population control in the parathyroid gland». *Mineral Electrolyte Metabolism* 8:92-112, 1982.
3. Schwartz GH, David DS, Riggio RR, Saville PD, Whitsell JC, Stenzel KH, Rubin AL: «Hypercalcemia after renal transplantation». *The American Journal of Medicine* 49:42-51, 1970.
4. David DS, Sakai S, Brennan BL, Riggio RA, Cheigh J, Stenzel KH, Rubin AL, Sherwood LM: «Hypercalcemia after renal transplantation». *The New England Journal of Medicine* 289:398-401, 1973.
5. Cundy T, Kanis JA, Heynen G, Morris PJ, Oliver DO: «Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation». *Quarterly Journal of Medicine* 205:67-78, 1983.
6. Parfitt AM, Kleerekoper M, Cruz C: «Reduced phosphate reabsorption unrelated to parathyroid hormone after renal transplantation: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal failure». *Mineral Electrolyte Metabolism* 12:356-362, 1986.
7. Madsen S, Olgaard K, Lund BJ, Sorensen OH: «Pathogenesis of hypophosphatemia in kidney necrograft recipients: A controlled trial». *Proc EDTA* 16:618-623, 1979.
8. Graf H, Kovarik J, Stummvoll HK, Wolf A, Pinggera WF: «Handling of phosphate by the transplanted kidney». *Proc EDTA* 16:624-629, 1979.
9. Wilson DR, Siddiqui AA: «Renal tubular acidosis after kidney transplantation». *Annals of Internal Medicine* 79:352-361, 1973.
10. Springate JE, Fildes RD, Mauer SM, Feld LG: «Hematuria and hypercalciuria following renal transplantation». *Transplantation* 42:664-665, 1986.
11. Patton RR, Pfaff WW: «Aseptic bone necrosis after renal transplantation». *Surgery* 103:63-68, 1988.
12. Mankin HJ: «Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis)». *The New England Journal of Medicine* 326:1473-1479, 1982.
13. Cotoruelo JG, De Francisco ALM, Canga E, Amado JA, Riancho JA, De Bonis E, Zubimendi JA, Ruiz JC, Sanz de Castro S, Arias M: «The influence of immunosuppression on the prevalence of aseptic bone necrosis after renal transplantation». *Transplantation Proceedings* 23:2199-2200, 1991.
14. Wilkink JM, Bras J, Surachno S, Heyst JLAM, Hort JM: «Bone repair in cyclosporin treated renal transplant patients». *Transplant Proc* 21:1492-1494, 1989.
15. Stewart PJ, Stem PH: «Inhibition of parathyroid hormone and interleukin 1. Stimulated bone resorption by cyclosporine A but not by cyclosporine H or F». *Transplant Proc* 20: 989-992, 1988.
16. Stewart PJ, Stem PH: «Cyclosporines: Correlation of immunosuppressive activity and inhibition of bone resorption». *Calcif Tissue Int* 45:222-226, 1989.
17. Gottlieb MN, Stephens MK, Lowrie EG, Griffiths HJ, Kenzora J, Strom TB, Lazarus JM, Tilney NL, Merrill JP: «A longitudinal study of bone disease after successful renal transplantation». *Nephron* 22: 239-248, 1978.
18. Nielsen HE: «Bone mineral content in renal transplantation». *Clinical Nephrology* 10:196-200, 1978.
19. Julian BA, David AL, Dubovsky J, Dubovsky E, Curtis JJ, Quarles LD: «Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation». *The New England Journal of Medicine* 325:544-550, 1991.
20. Machado M, Concepción MT, Hernández D, Lorenzo V, González-Posada JM, Rodríguez Santana A, Toledo F, Torres A: «Cambios de densidad ósea tras el trasplante renal de cadáver: importancia del grado de hiperparatiroidismo secundario pretrasplante». En Cannata Andia JB (ed.): *Actualizaciones en metabolismo óseo*. Jarpyo, Madrid, 1992.